

# Valor de la Procalcitonina como Biomarcador Específico y Precoz de Procesos Infecciosos Severos



10 min.



La procalcitonina (PCT) es un péptido precursor de la calcitonina y en condiciones normales, es sintetizada en las células C de la glándula tiroides y en células neuroendocrinas del pulmón. En determinadas patologías, como en el caso de las sepsis e infecciones bacterianas severas la PCT se sintetiza muy tempranamente en una amplia variedad de células de diferentes tejidos y órganos, aumentando rápidamente su nivel de sérico de 3 a 6 horas y con una vida media de 24 a 30 hs. Tanto la temprana y rápida elevación de su nivel como su rápida caída convierten a este precursor de la calcitonina en un buen indicador de diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la sepsis.



Dr. Manuel Boutureira
Jefe del Área Microbiología
Génesis-MANLAB



E-mail:
manuel.boutureira@genesis-manlab.com.ar



## Introducción

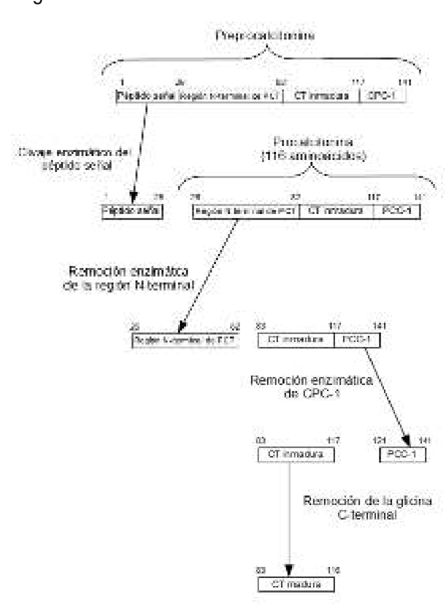
Lograr identificar si la causa de la respuesta inflamatoria es bacteriana muchas veces es difícil; desde el laboratorio hay distintos métodos utilizados para la detección de la sepsis (1,2). Si bien el gold standard para determinar una infección bacteriana es el cultivo, este método no siempre arroja resultados positivos y en el mejor de los casos el mismo se detecta e identifica en 24 horas. Por este motivo se han estudiado distintos biomarcadores, entre los que se encuentran la proteína C reactiva (PCR), las interleuquinas (IL), el recuento de glóbulos blancos (RGB) y la procalcitonina (PCT). Desde comienzos de la década de 1990 (3), se ha puesto la mira sobre este marcador y los trabajos realizados durante los siguientes años lo colocaron como un buen indicador temprano de sepsis bacteriana además, útil para controlar la evolución de la infección y la efectividad del tratamiento antibiótico en pacientes críticos.

## Bioquímica

La procalcitonina es el péptido precursor de la calcitonina, de 116 aminoácidos y 14.5 kDa de peso, se sintetiza a partir del gen CALC-1 que se encuentra en el cromosoma 11. El precursor de PCT es la pre-procalcitonina (Figura 1) (4), que por clivaje enzimático del péptido señal libera la PCT. Esta prohormona está compuesta por 3 regiones (5): La región N-terminal, la calcitonina (CT) inmadura y el péptido carboxi-terminal-1 de la calcitonina (PCC-1 o catalcina). Por sucesivos clivajes enzimáticos de las regiones carboxi y N-terminales de PCT se libera la CT inmadura, que por la pérdida de la glicina C-terminal se transforma en CT madura.



Figura 1




PCT: procalcitonica – CT: calcitonica – PCC-1: péptico C-terminal 1 de la calcitonina

La PCT en condiciones normales es sintetizada en las células C de la glándula tiroides y en células neuroendocrinas del pulmón y su expresión se encuentra inhibida en los demás tejidos. En determinadas patologías, como en el caso de las sepsis e infecciones bacterianas severas, se activa la síntesis de PCT en una amplia variedad de células de diferentes tejidos y órganos como grasa, testículos, bazo, hígado y cerebro, elevando su nivel

plasmático en muy corto tiempo y no el de la calcitonina (13). Todavía no se conoce la función que cumple la PCT sintetizada por células parenquimatosas en este grupo de patologías.

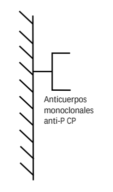
Detección de PCT

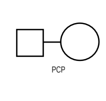
Describiremos el método automatizado VIDAS B R A H M S PCT bioMérieux (7). Está basado en un ensayo sandwich con detección final inmunofluorométrico (ELFA: Enzyme-Linked Fluorescent Assay, en inglés).

La determinación se realiza sobre muestras de suero o plasma obtenido con heparinato de litio. El ensayo sandwich presenta dos fases: una sólida, que posee anticuerpos monoclonales de ratón anti PCT humana, sobre el cono de pipeteo y otra fase líquida, que contiene anticuerpos monoclonales de ratón anti PCT humana marcados con fosfatasa alcalina, en el pocillo 5 del cartucho. El sistema toma, con el cono conteniendo la fase sólida, la muestra y la transfiere al pocillo que posee la fase líquida, por ciclos sucesivos de aspiración expulsión forma el sándwich sobre la superficie del cono (Figura 2). Luego de realizar lavados en el cono para retirar el exceso de anticuerpos, este es puesto en el pocillo con el sustrato fluorogénico de la fosfatasa alcalina, 4-metil-umbeliferil-fosfato (4-MUP), que es hidrolizada a 4-metil-umbeliferona (4-MU). Por último, la 4-MU es excitada a 370nm, devolviendo una emisión de fluorescencia a 450nm, que es leída. La cantidad de fluorescencia emitida es proporcional a la cantidad de antígeno presente. Los resultados son calculados en forma automática por el equipo, en relación a las curvas de calibración correspondientes.



Figura 2

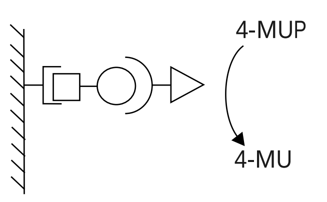


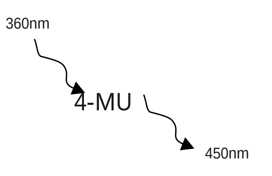




Paso 1




Paso 2




Paso 3

4-MUP: 4-metil-umbeliferil-fosfato; 4-MU: 4-metil-umbeliferona

## Sepsis

Si bien las definiciones del consenso de 1992 (6) de síndrome de respuesta inflamatoria (SIRS) se mantiene, en el consenso de 2001 (2) se considera que no son parámetros específicos. Las definiciones y estratificaciones de sepsis, sepsis severa y shock séptico también se mantienen pero deberán ser redefinidas.

Asimismo, se extiende la lista de signos y síntomas de sepsis (Tabla 1), aunque esto no permite determinar el estadio ni el pronóstico de la enfermedad.



Tabla 1

Sepsis: Cualquier infección documentada o sospechada con 2 o más de los siguientes parámetros:

- Fiebre: ≥38,3°C de temperatura central ó Hipotermia: <36,0°C de temperatura central.
- Taquicardia: >90 latidos /minuto ó Taquipnea: <30 respiraciones/minuto
- Edema o balance positivo: >20 mL/kg en 24 hs.
- Hiperglucemia: >110 mg/dL en ausencia de diabetes.
- Leucocitocis: >12.000 elementos/$mm^3$ ó Leucopenia: <4.000 elementos/$mm^3$ ó Formula normal: con >10% de elementos inmaduros.
- Altos niveles plasmáticos de PCT ó PCR
- SvcO2 >70% ó Índice cardíaco >3,5 L/min/$m^2$.

Sepsis grave: Episodio de sepsis asociado a disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión atribuibles a la sepsis:

- Hipoxemia: PaO2/FIO2 <300 mmHg.
- Oliguria: <0,5 mL/kg/hora, durante al menos 2 horas.
- Aumento de la creatinina en: >0,5 mg/dL ó
- Creatinina : >2,0 mg/dL.
- Alteraciones en la coagulación: TTP > 60 seg ó INR >1,5.
- Trombocitopenia: < 105 elementos /$mm^3$.
- Hiperbilirrubinemia: >2,0mg/dL.
- Hiperlactacidemia: >3mmol/l ó 24 mg/dL.
- Hipotensión arterial: TAS <90mm Hg ó TAM <70mm Hg ó descenso de TAS >40mm Hg.
- Shock séptico: Hipotensión arterial persistente, que no pueda ser atribuible a otra causa que no sea la sepsis y que no se recupera a pesar de aplicar terapia con volumen adecuado.

PCR: Proteína C reactiva; SvcO2: Saturación de oxígeno en sangre venosa central; PaO2: Presión parcial arterial de oxígeno; FIO2: Concentración de oxígeno en el aire inspirado; TTP: Tiempo de tromboplastina parcial activada; INR: International normalized ratio; TAS: Tensión arterial sistólica; TAM: Tensión arterial media

En los EEUU se registran un total de 750.000 casos de sepsis al año, con una mortandad de hasta 30% y un costo promedio de U$D 22.000 por paciente. Entre las causas primarias de mayor prevalencia se encuentran las infecciones respiratorias, del tracto urinario y las gastrointestinales, y se proyecta un aumento anual de casos del 1.5% (8).

Asimismo se ha demostrado que las infecciones intrahospitalarias aumentan la estadía de internación (9). La necesidad de utilizar sistemas de soporte para la supervivencia de los pacientes como la asistencia respiratoria mecánica (ARM) (10) y dispositivos endovasculares (11) aumentan la posibilidades de infección, la estadía, costos y la utilización de recursos.

Poder diferenciar si la causa de una respuesta inflamatoria sistémica es de origen no infeccioso o infeccioso bacteriano o viral, sobre todo en pacientes críticos, no suele ser una tarea sencilla, ya que muchos de sus signos y síntomas se encuentran superpuestos y se necesitan otros parámetros para llegar al diagnóstico certero.

La realización de cultivos de fluidos corporales estériles (hemocultivos, LCR, líquidos de derrame) y no estériles (urocultivos, secreciones respiratorias) se consideran como estándares para el diagnóstico, pero no siempre son positivos o representan verdaderamente el proceso infeccioso, además los primeros resultados demoran de 24 a 48 hs.

Dada la urgencia que se presenta en instalar una terapia antibiótica potencialmente beneficiosa y la poco clara diferencia clínica entre todas las posibles causas, es que llegan a prescribirse estas terapias sin necesidad en hasta un 75%, por ejemplo, en infecciones respiratorias agudas (12), llevando a gastos innecesarios y un aumento en la resistencia antibiótica (14).

## Aplicaciones

Ya que la PCT se encuentra en niveles casi indetectables en individuos sanos, su elevación indica un estado patológico. Desafortunadamente no sólo se encuentra elevada en sepsis, sino también en procesos infecciosos bacterianos agudos, en patologías como malaria (15,16) y estados de origen no infeccioso tales grandes cirugías (17,18), trauma severo (19), estadios severos de la enfermedad de Addis (31) o pancreatitis (20); además de no permitir diferenciar si el proceso infeccioso es por Gram positivos o Gram negativos (27,28). Esto hace que no se pueda considerar simplemente el aumento de PCT como marcador de sepsis y deban empezar a buscarse valores o rangos de concentración que permitan diferenciar los distintos casos (29).

Numerosos estudios se han realizado para determinar la utilidad de PCT en el diagnóstico de sepsis en pacientes internados en unidades de cuidados intensivos (UCIs) (21,24). Valores superiores a 0,5ng/mL correlaciona con infecciones bacterianas con una especificidad de 96% y una sensibilidad de 65% (22); y valores superiores a 1,5ng/mL correlacionan con sepsis con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 72% (valor predictivo positivo de 0,86 y valor predictivo negativo de 0,92) (23).

Debido a su rápida elevación en presencia de infección activa y a su corta vida media es considerado mejor marcador que PCR (25,26). El seguimiento periódico de los niveles de esta protohormona en pacientes infectados ha mostrado valores elevados que se mantienen en el tiempo o decaen muy poco marcan una posible evolución desfavorable; valores elevados o aumentos de su concentración sérica en el seguimiento diario de pacientes críticos se correlaciona con un aumento de la mortalidad (30), pareciera ser que la procalcitonina tendría algún rol en el desenlace fatal de la enfermedad (34), tema que recién se está comenzando a estudiar.

Por otro lado, su determinación diaria podría ser de utilidad en el uso racional de antibióticos. Numerosos estudios han mostrado que monitoreando la disminución de su concentración en pacientes sépticos es posible reducir la duración de la terapia antibiótica sin riesgo (32,33,35), lo mismo parecería suceder en pacientes con infecciones respiratorias agudas (35,37,38), disminuyendo la exposición de estos pacientes al tratamiento antibiótico, la aparición de microorganismos multiresistentes y reduciendo los

14

costos en el uso de dosis innecesarias.

## Conclusiones

La procalcitonina, valorada con métodos de sensibilidad adecuados, se presenta hoy en día como el marcador más específico y precoz para procesos infecciosos severos, su seguimiento y la duración de su tratamiento antibiótico, especialmente comparado con la PCR y el recuento de blancos. Al tratarse estos de procesos en los que intervienen diversas vías metabólicas y distintos factores, hacen que no se pueda hablar de este marcador como "el marcador" para el diagnóstico; por otro lado se ha visto que en episodios secundarios de sepsis disminuye su concentración máxima alcanzable, disminuyendo de esta forma su utilidad diagnóstica (39).

Además, el aumento de este marcador en patologías de origen no infeccioso hace necesaria una evaluación global, tanto de otros parámetros de laboratorio como clínicos para la toma de una conducta apropiada.

## Bibliografía:


1.Carrigan SD, Scott G, Tabrizian M. Toward resolving the challenges of sepsis diagnosis. Clin Chem. 2004; 50:1301-14.
2.Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003; 31:1250-6.
3.Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. Lancet. 1993; 341:515-8.
4.Schneider HG, Lam QT. Procalcitonin for the clinical laboratory. A review. Pathology. 2007; 39:383–390.
5.Snider RH, Nylen ES, Becker KL. Procalcitonin and its component peptides in systemic inflation Immunochemical characterization. J Investig Med. 1997;45:552–560.
6.Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992 Jun; 101(6):1644-55.
7.Manual de instrucciones documento 13207 D - es - 2008/12 Prueba automatizada para usar con los equipos VIDAS para la valoración de procalcitonina humana en suero o plasma mediante el uso de la técnica ELFA, VIDAS B R A H M S PCT bioMérieux, Lyon Francia.
8.Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001, 29:1303-1310.
9.Olaechea PM, Ulibarrena MA, Alvarez-Lerma F, Insausti J, Palomar M, De la Cal MA; ENVIN-UCI Study Group. Factors related to hospital stay among patients with nosocomial infection acquired in the intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol. 2003 Mar;24(3):207-13.
10.Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. Crit Care Med. 2005 Oct;33(10):2184-93.
11.Dimick JB, Pelz RK, Consunji R, Swoboda SM, Hendrix CW, Lipsett PA. Increased resource use associated with catheter-related bloodstream infection in the surgical intensive care unit. Arch Surg. 2001 Feb;136(2):229-34.
12.Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. Eur Respir J. 2007 Sep;30(3):556-73
13.Snider RH Jr, Nylen ES, Becker KL. Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization. J Investig Med. 1997 Dec;45(9):552-60.
14.World Health Organization (WHO). WHO report on infectious disease: overcoming antimicrobial resistance. Geneva: WHO, 2000.
15.Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus noninfectious systemic inflammatory response syndrome. Clin Chim Acta 2005; 351: 17–29
16.Hesselink DA, Burgerhart JS, Bosmans-Timmerarends H, Petit P, van Genderen PJ. Procalcitonin as a biomarker for severe Plasmodium falciparum disease: a critical appraisal of a semi-quantitative point-of-care test in a cohort of travellers with imported malaria. Malar J. 2009 Sep 1;8:206.
17.Hensel M, Volk T, Döcke WD, Kern F, Tschirna D, Egerer K, Konertz W, Kox WJ. Hyperprocalcitonemia in patients with noninfectious SIRS and pulmonary dysfunction associated with cardiopulmonary bypass. Anesthesiology. 1998 Jul;89(1):93-104.
18.Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. Intensive Care Med. 1998 Jul;24(7):680-4.
19.Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, Assicot M, Bohuon C, Samii K. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. Intensive Care Med. 1998 Feb;24(2):185-8.
20.Shafiq N, Malhotra S, Bhasin DK, Rana S, Siddhu S, Pandhi P. Estimating the diagnostic accuracy of procalcitonin as a marker of the severity of acute pancreatitis: a meta-analytic approach. JOP. 2005 May 10;6(3):231-7.
21.Schneider HG, Lam QT. Procalcitonin for the clinical laboratory: a review. Pathology. 2007 Aug;39(4):383-90
22.Delèvaux I, André M, Colombier M, Albuisson E, Meylheuc F, Bègue RJ, PietteJC, Aumaître O. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? Ann Rheum Dis.2003 Apr;62(4):337-40.
23.de Werra I, Jaccard C, Corradin SB, Chioléro R, Yersin B, Gallati H, Assicot M, Bohuon C, Baumgartner JD, Glauser MP, Heumann D. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterialpneumonia. Crit Care Med. 1997 Apr;25(4):607-13.
24.Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med. 2006 Jul;34(7):1996-2003.
25.Müller B, Becker KL. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. Swiss Med Wkly. 2001 Oct 20;131(41-42):595-602.
26.Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2004 Jul 15;39(2):206-17.
27.Tavares E, Maldonado R, Ojeda ML, Miñano FJ. Circulating inflammatory mediators during start of fever in differential diagnosis of gram-negative and gram-positive infections in leukopenic rats. Clin Diagn Lab Immunol. 2005 Sep;12(9):1085-93.
28.Charles PE, Ladoire S, Aho S, Quenot JP, Doise JM, Prin S, Olsson NO, Blettery B. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria. BMC Infect Dis. 2008 Mar 26;8:38.
29.Dorizzi RM, Polati E, Sette P, Ferrari A, Rizzotti P, Luzzani A. Procalcitonin in the diagnosis of inflammation in intensive care units. Clin Biochem. 2006 Dec;39(12):1138-43.
30.Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. Crit Care Med. 2006 Oct;34(10):2596-602.
31.Schumm J, Pfeifer R, Ferrari M, Kuethe F, Figulla HR. An unusual case of progressive shock and highly elevated procalcitonin level. Am J Crit Care. 2010 Jan;19(1):96-3. Epub 2009 Mar 19.
32.Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. Am J Respir Crit Care Med. 2008 Mar 1;177(5):498-505. Epub 2007 Dec 20.
33.Jensen JU, Lundgren B, Hein L, Mohr T, Petersen PL, Andersen LH, Lauritsen AO, Hougaard S, Mantoni T, Bømler B, Thornberg KJ, Thormar K, Løken J, Steensen M, Carl P, Petersen JA, Tousi H, Søe-Jensen P, Bestle M, Hestad S, Andersen MH, Fjeldborg P, Larsen KM, Rossau C, Thomsen CB, Ostergaard C, Kjaer J, Grarup J, Lundgren JD. The Procalcitonin And Survival Study (PASS) - a randomised multi-center investigator-initiated trial to investigate whether daily measurements biomarker Procalcitonin and pro-active diagnostic and therapeutic responses to abnormal Procalcitonin levels, can improve survival in intensive care unit patients. Calculated sample size (target population): 1000 patients. BMC Infect Dis. 2008 Jul 13;8:91.
34.Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. Eur Respir J. 2007 Sep;30(3):556-73
35.Charles PE, Tinel C, Barbar S, Aho S, Prin S, Doise JM, Olsson NO, Blettery B, Quenot JP. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. Crit Care. 2009;13(2):R38. Epub 2009 Mar 16.
36.Briel M, Schuetz P, Mueller B, Young J, Schild U, Nusbaumer C, Périat P, Bucher HC, Christ-Crain M. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. Arch Intern Med. 2008 Oct 13;168(18):2000-7; discussion 2007-8
37.Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, Müller B. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. Lancet. 2004 Feb 21;363(9409):600-7.
38.Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, Zimmerli W, Harbarth S, Tamm M, Müller B. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. Am J Respir Crit Care Med. 2006 Jul 1;174(1):84-93.
39.Charles PE, Ladoire S, Snauwaert A, Prin S, Aho S, Pechinot A, Olsson NO, Blettery B, Doise JM, Quenot JP. Impact of previous sepsis on the accuracy of procalcitonin for the early diagnosis of blood stream infection in critically ill patients. BMC Infect Dis. 2008 Dec 2;8:163.